

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PARENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

MARSDEN, John, C.
Frank B. Dehn & Co.
179 Queen Victoria Street
London EC4V 4EL
ROYAUME-UNI

Date of mailing (day/month/year) 17 August 2001 (17.08.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference BIO-003 PCT	
International application No. PCT/DE00/01777	International filing date (day/month/year) 26 May 2000 (26.05.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address BETTENHAUSEN, Berthold Dehmel & Bettenhausen Müllerstrasse 1 D-80469 München Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

The agent has renounced his appointment and any future correspondence should be addressed to the address in the addressee box.

4. A copy of this notification has been sent to:

<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Ellen Moyse
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 03 May 2001 (03.05.01)	
International application No. PCT/DE00/01777	Applicant's or agent's file reference BIO-003 PCT
International filing date (day/month/year) 26 May 2000 (26.05.00)	Priority date (day/month/year) 07 June 1999 (07.06.99)
Applicant BIGALKE, Hans et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

29 December 2000 (29.12.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Kiwa Mpay Telephone No.: (41-22) 338.83.38
--	--

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74703 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 38/16, 7/00, A61P 25/00 // C07K 14/33 (74) Anwälte: BETTENHAUSEN, Berthold usw.; Dehmel & Bettenhausen, Müllerstrasse 1, D-80469 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/01777 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2000 (26.05.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 25 739.6 7. Juni 1999 (07.06.1999) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BIOTECON GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE ENTWICKLUNG UND CONSULTING MBH [DE/DE]; Hermannswerder Haus 17, D-14473 Potsdam (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): BIGALKE, Hans [DE/DE]; Böttcherstrasse 4, D-30419 Hannover (DE). FREVERT, Jürgen [DE/DE]; Hermannswerder Haus 17, D-14473 Potsdam (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT COMPRISING A BOTULINUM NEUROTOXIN

(54) Bezeichnung: THERAPEUTIKUM MIT EINEM BOTULINUM-NEUROTOXIN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing one of the botulinum neurotoxins of *Clostridium botulinum* of types A, B, C, D, E, F or G or a mixture of two or more of these neurotoxins. The inventive preparation is characterized in that the neurotoxin or the mixture of neurotoxins does not contain the complexing proteins which, together with the neurotoxins, naturally form the botulinum neurotoxin complexes.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder ein Gemisch von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.

WO 00/74703 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5

Therapeutikum mit einem Botulinum-Neurotoxin

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, die ein Botulinum-Neurotoxin von *Clostridium botulinum* enthalten, wobei das Neurotoxin frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise in dem Komplex vorliegen. Die unmittelbare Folge davon ist die der vorliegenden Erfindung zu Grunde liegende Erkenntnis, dass das freie Neurotoxin im Gegensatz zum Komplex im Patienten zu keiner oder nur zu einer deutlich verminderten Induktion neutralisierender Antikörper führt. Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Botulinum-Neurotoxinen von *Clostridium botulinum* zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems. Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* für die kosmetische Behandlung.

Clostridium botulinum Toxinkomplex Typ A (M_r 900.000) wird seit mehreren Jahren zur Therapie verschiedener Dystonien eingesetzt. Derzeit sind zwei verschiedene, diesen Komplex enthaltende Präparate für die Behandlung des *Blepharospasmus*, hämifacialer Spasmen und des *Torticollis spasmodicus* zugelassen: BOTOX® und DYSPORT®. Die Therapie weiterer Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Spastizitäten, Migräne, Lumbalgie, Cervicalsyndrom, Hypersalivation) wird derzeit klinisch geprüft. Die Präparate werden außerdem bei kosmetischen Indikationen wie Hyperhidrose und ausgeprägter Faltenbildung eingesetzt. Auch die übrigen *Clostridium botulinum* Toxinkomplexe (der Typen B, C, D, E, F, G) eignen sich für diese Therapien. Allerdings gibt es derzeit noch kein zugelassenes Produkt auf dem Markt, das Einsender Toxine vom Typ B-G enthält.

Botulinumtoxin-Komplexe setzen sich aus einem Gemisch clostridieller Proteine zusammen. Dies sind Hämagglutinine mit unterschiedlichen Molekularmassen, ein nicht-toxisches nicht-hämagglutinierendes Protein (M_r ca. 120.000) und ein Neurotoxin (M_r ca. 150.000). Sie bilden einen säurestabilen Komplex, der für die orale Toxizität bei Lebensmittelintoxikationen verantwortlich ist. Im Gegensatz zum reinen Neurotoxin widersteht der Komplex dem aggressiven

Milieu im Magen-Darm-Trakt und ermöglicht die enterale Resorption des Neurotoxins, welches über den Blutkreislauf oder das Lymphsystem die Zielzellen erreicht und dort eine Blockade der Transmitterfreisetzung auslöst. Daraufhin kommt es zur Paralyse der quergestreiften und glatten Muskulatur und zum Versiegen verschiedener vegetativer Funktionen. Vergiftete Patienten sterben an einer Insuffizienz der respiratorischen Muskulatur. Da das reine Neurotoxin im Magen-Darm-Trakt abgebaut und somit nicht enteral resorbiert wird, ist es nach einer Ingestion nicht giftig. Parenteral appliziert unterscheiden sich die therapeutischen Wirkungen des Neurotoxins und des Komplexes nicht denn der Komplex zerfällt im Gewebe in seine Bestandteile, und nur das Neurotoxin wird in die Zielzellen aufgenommen.

Zur therapeutischen Anwendung wird der Komplex nach dem heutigen Stand der Technik direkt in dystone oder spastische Muskel injiziert, wo das Neurotoxin bei physiologischem pH aus dem Komplex freigesetzt wird und die erwünschte pharmakologische Wirkung hervorruft. Obwohl der Komplex nur in äußerst geringen Dosen appliziert wird (1-25 ng, je nach Indikation und Größe des betroffenen Muskels), kommt es nach wiederholten Injektionen bei einer beträchtlichen Anzahl der Patienten zur Bildung von spezifischen, neutralisierenden Antikörpern, die auch gegen das Neurotoxin gerichtet sind. Unmittelbare Folge ist, dass Antikörper-positive Patienten auf den Komplex nicht mehr ansprechen. Sie könnten aber mit anderen Toxintypen behandelt werden, von denen allerdings keiner zur Therapie zugelassen ist. Wenn der Patient alle Toxin-Typen durchprobiert und Antikörper gegen sie gebildet hat, ist die weitere Applikation eines Botulinumtoxin-Komplexes (egal welchen Typs) nicht mehr hilfreich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass jede Gabe des Komplexes zu einer Erhöhung des Antikörper-Titers beiträgt bis zu dem Punkt, an dem eine weitere Applikation des Komplexes keinen Sinn mehr macht, weil kein Effekt mehr erzielt wird. Bis der Antikörper-Titer nennenswert gesunken ist, vergehen oft Jahre, so dass diese Patienten über lange Zeiträume nicht (mit Botulinum-Neurotoxin) behandelt werden (können).

Die Bildung von spezifischen Antikörpern wird durch zwei Faktoren begünstigt. Zum einen bleibt das Neurotoxin, fixiert im Komplex, über einen längeren Zeitraum im Gewebe liegen und kann ins Gewebe wandernde Immunzellen zur Antikörperbildung aktivieren. Die lange Verweildauer führt jedoch zu keiner gesteigerten Aufnahme in die Zielzellen, denn vergiftete Zielzellen können kein Toxin mehr aufnehmen. Das langsam aus dem Komplex herausdissoziierende Neurotoxin ist also nur noch immunologisch wirksam. Zum anderen verstärken die im Komplex enthaltenen Proteine eine Immunantwort. Hämagglutinine sind

Lektine, also Proteine, die sich durch eine hohe Affinität zu bestimmten Zuckern auszeichnen. Aufgrund ihrer Bindung an Zuckerstrukturen wirken Lektine immunstimulierend. So konnte gezeigt werden, daß die Lektine Concanavalin A, Phytohämagglutinin und Pokeweed Mitogen die T- und B-Lymphozyten aktivieren. Die Hämagglutinine der Botulinumtoxin-Komplexe, die ebenfalls an membranständige Zucker binden, können also in ähnlicher Weise als Immunadjuvantien fungieren und zur Antikörperbildung und damit zum Therapieversagen beitragen.

Deswegen stellte sich für die Erfinder der vorliegenden Erfindung die Aufgabe, einen alternativen Behandlungsweg für oben genannte Erkrankungen und Störungen zu entwickeln. Insbesondere wollten die Erfinder einen geeigneten Wirkstoff vorschlagen, mit dem Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper gebildet haben, therapiert werden können.

Als Lösung der oben gestellten Aufgabe, als Alternative zu den beiden kommerziellen Präparaten aus Botulinumtoxin-Komplex des Typs A, BOTOX® und DYSPORT® und auch als Alternative zu den im Stand der Technik beschriebenen Komplexen der übrigen Typen (B, C, D, E, F, G), wurde ein neues Arzneimittel entwickelt, welches nur reines Neurotoxin (Typ A bzw. B, C, D, E, F, G) enthält und frei von Hämagglutininen und anderen körperfremden Proteinen ist. Wegen seiner geringeren Molekularmasse diffundiert es schneller zu den Zielzellen, in die es aufgenommen wird, bevor Immunzellen, von Hämagglutininen angelockt, aktiviert werden. In Antigenitätsstudien fanden wir, daß das reine Neurotoxin aller Typen - im Unterschied zu kommerziellen Präparaten des Typs A und den Komplexen der Typen B bis G keine oder allenfalls eine sehr geringe Bildung von Antikörpern auslöst. Bei therapeutischem Einsatz dieser neu entwickelten Arzneimittel (reines Neurotoxin der Typen A, B, C, D, E, F, G) kommt es auch nach wiederholten Applikationen zu keinem Antikörper-bedingten Therapieversagen. Ferner konnte gezeigt werden, daß sich die reinen Neurotoxine wegen ihrer sofortigen Bioverfügbarkeit auch weiterhin zur Therapie von Patienten eignen, die nach Applikation eines Botulinumtoxin-Komplexes, z.B. nach Behandlung mit BOTOX® oder DYSPORT®, einen Antikörpertiter gegen den entsprechenden Typ entwickelt haben (sog. secondary non-responders), also einer weiteren Behandlung mit BOTOX® oder DYSPORT® nicht mehr zugänglich sind, da die Verabreichung der kommerziellen Toxine keine Linderung der Beschwerden mehr bringt.

Das erfindungsgemäß bereitgestellte Arzneimittel eignet sich als Therapeutikum besonders bei Patienten, die einen Antikörper-Titer gegen ein Botulinum-Toxin, insbesondere gegen das des

Typs A, aufweisen. Besonders geeignet ist das erfindungsgemäße Pharmazeutikum (reines Neurotoxin oder Gemisch von mehreren reinen Neurotoxinen) bei solchen Patienten, die einen Antikörper-Titer von nicht größer als 50, bevorzugt nicht größer als 30, mehr bevorzugt nicht größer als 20, besonders bevorzugt nicht mehr als 10, und ganz besonders bevorzugt nicht mehr als 5 mU/ml aufweisen. Dabei ist 1 mU Antikörper diejenige Menge an Antikörper, die 10 U Toxin neutralisiert.

Andererseits kann das erfindungsgemäße Arzneimittel besonders vorteilhafterweise bei solchen Personen eingesetzt werden, die noch nie zuvor, oder schon lange Jahre nicht mehr, mit Botulinum-Neurotoxin behandelt worden sind, da deren Antikörper-Titer von Anfang an niedrig oder gleich Null ist. Das Vorteilhafte an der vorliegenden Erfindung besteht dann darin, dass der Titer dieser Patienten durch die Behandlung mit dem reinen Toxin gemäß der vorliegenden Erfindung nicht, oder allenfalls sehr unwesentlich, erhöht wird. Mit anderen Worten, das erfindungsgemäße Therapeutikum kann über lange Zeiträume verabreicht werden, ohne dass es seine Wirkung einbüßt.

Die Induktion von Antikörpern bei der Therapie mit einem *C. botulinum* Toxin wird also dadurch verhindert, dass statt der hochmolekularen toxischen Komplexe ein reines Neurotoxin appliziert wird. Das von den Komplexproteinen vollständig getrennte Neurotoxin ist sofort bioverfügbar und kann unmittelbar an die Nervenendigungen der motorischen Endplatten binden.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft somit eine pharmazeutische Zubereitung, die wenigstens eines der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G (oder ein Gemisch von zwei oder mehr dieser Neurotoxine) enthält, wobei alle Neurotoxine frei sind von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise in dem Komplex vorliegen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform handelt es sich um eine pharmazeutische Zubereitung, die dadurch gekennzeichnet ist, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine im Patienten zu keiner oder, im Vergleich zu den Komplexen, nur zu einer verminderten Induktion neutralisierender Antikörper führt.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sieht eine pharmazeutische Zubereitung vor, die als Neurotoxin bzw. als Gemisch der Neurotoxine ein natürliches Neurotoxin bzw. ein Gemisch natürlicher Neurotoxine enthält.

- 5 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform sieht eine pharmazeutische Zubereitung vor, die als Neurotoxin bzw. als Gemisch der Neurotoxine ein rekombinantes Neurotoxin bzw. ein Gemisch rekombinanter Neurotoxine enthält.

- 10 Eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung sieht eine Zubereitung vor, die als Neurotoxin das Neurotoxin von *Clostridium botulinum* Typ A oder B bzw. als Gemisch der Neurotoxine ein Gemisch der Neurotoxine von *Clostridium botulinum* Typ A und B aufweist.

- 15 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder eines Gemisches von zwei oder mehr dieser Neurotoxine zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems bzw. von Dystonien. Bei den Erkrankungen des Nervensystems bzw. den Dystonien handelt es sich gemäß einer bevorzugten Ausführungsform um Torticollis spasmodicus und Blepharospasmus, um Spastizitäten wie
20 Spitzfuß, hämifasciale Spasmen, Migräne, Lumbalgie, Cervicalsyndrom oder Hypersalivation.

- Wiederum ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder eines Gemisches von zwei oder mehr dieser Neurotoxine für die kosmetische Behandlung, wobei
25 eine kosmetische Behandlung zur Behandlung von Hyperhidrose und Faltenbildung, insbesondere im Gesichtsbereich, besonders bevorzugt ist.

- Ganz besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines der Neurotoxine allein oder im Gemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung der
30 oben genannten Nervenerkrankungen bei solchen Personen (vorzugsweise Mensch, aber auch Tier), die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex, insbesondere gegen den Komplex von *Clostridium botulinum* Typ A oder B, oder gegen mehrere Komplexe, insbesondere gegen die Komplexe von *Clostridium botulinum* Typ A und B, aufweisen (sogenannte secondary non-responders).

Die Neurotoxine, ihre Gemische bzw. die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als wässrige Lösung, insbesondere als wässrige Injektionslösung, aber auch als lyophilisierte Produkte vorliegen.

Die an sich bekannten reinen Neurotoxine der Typen A-G wurden hergestellt nach den Protokollen, die in den in der Literaturliste aufgeführten Veröffentlichungen enthalten sind. Beispielhaft ist die Aufreinigung von zwei Neurotoxinen (Typ A und B) in den nachfolgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 1: Isolierung des reinen Neurotoxins

Das reine Neurotoxin aus *Clostridium botulinum* Typ A wird nach einem Verfahren gewonnen, das sich an das Verfahren von DasGupta & Sathyamoorthy anlehnt. *Clostridium botulinum* Typ A wird in einem 20-l-Fermenter in einem Medium kultiviert, das aus 2% Proteose Peptone, 1% Yeast-Extrakt, 1% Glukose und 0.05% Natriumthioglycolat besteht. Nach 72 Stunden Wachstum wird das Toxin durch Zugabe von 3N H₂SO₄ (End-pH = 3.5) gefällt. Die präzipitierte und zentrifugierte Biomasse wird mit 0.2 M Natriumphosphatpuffer pH 6.0 extrahiert.

Nach Abtrennung der Nukleinsäuren durch Fällung mit Protaminsulfat wird das Toxin durch Zugabe von Ammoniumsulfat gefällt. Das solubilisierte und gegen 50 mM Natriumphosphat pH 6.0 dialysierte Präzipitat wird auf einer DEAE-Sephadex-Säule beim gleichen pH-Wert gebunden und mit 150 mM NaCl abgelöst. Anschließend erfolgt eine Chromatographie über eine QAE-Sephadex-Säule, die mit einem 50 mM Tris/HCl-Puffer pH 7.9 äquilibriert wurde. Das Toxin wird über einen NaCl-Gradienten eluiert. Im letzten Schritt wird das Toxin über SP-Sephadex bei pH 7.0 chromatographiert. Das gebundene Toxin wird dabei mittels eines NaCl-Gradienten (0 – 300 mM) von der Säule abgelöst. Das gereinigte Toxin wird in einer SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-PAGE) analysiert und weist eine Reinheit von 95 ± 5 % auf. Die biologische Aktivität wird im Maus LD₅₀-Assay bestimmt: einer LD₅₀-Einheit entsprechen 4.8 pg Protein.

Beispiel 2: Herstellung eines Botulinum-Neurotoxin-haltigen Fertigarzneimittels

Mit dem gereinigten Neurotoxin aus Beispiel 1 wird eine Lösung hergestellt, die 200 Maus-LD₅₀-Einheiten, 10 mg Saccharose und 2 mg humanes Serumalbumin pro ml enthält. 0.5 ml der

Lösung werden in Vials abgefüllt und gefriergetrocknet. Die Lyophilisate werden mit physiologischer Kochsalzlösung rekonstituiert und die biologische Aktivität bestimmt. Die Vials enthalten 100 ± 30 LD₅₀-Einheiten.

5 **Beispiel 3: Isolierung von reinem Neurotoxin B**

Clostridium botulinum Typ B wird im gleichen Medium und unter gleichen Bedingungen wie Typ A kultiviert und bis zur Ammoniumsulfatfällung aufgearbeitet. Anschließend erfolgt wiederum eine DEAE-Sephadex-Chromatographie bei pH 6.0. Die mit 150 mM NaCl von der Säule eluierten Fraktionen werden vereinigt und gegen Natriumphosphat pH 7.0 dialysiert, 10 woran sich eine Chromatographie über QAE-Sephadex anschließt. Die toxinhaltigen Fraktionen werden weiter über eine DEAE-Sephadex-Chromatographie bei pH 8.5 (50 mM Tris/HCl pH 8.5) chromatographiert.

Schließlich erhält man das hochreine Botulinumtoxin Typ B über eine Chromatographie an 15 Hydroxylapatit äquilibriert mit 10 mM Na-Phosphat pH 8.0. Das gebundene homogene Toxin wird mit 80 mM Na-Phosphat pH 8.0 eluiert und anschließend die biologische Aktivität im LD₅₀-Assay bestimmt ($2 - 4 \times 10^7$ LD₅₀-Einheiten/mg Protein).

Beispiel 4: Nachweis von Antikörpern

20 20 Kaninchen wurden 25 U BOTOX® über einen Zeitraum von 12 Wochen im Abstand von 14 Tagen (5 Injektionen) intracutan injiziert. Nach 3 Wochen und dann im Abstand von 14 Tagen wurde Serum gewonnen.

Antikörper gegen *Clostridium botulinum* Neurotoxin A wurden mit einem Enzymimmunoassay 25 nachgewiesen, indem das homogene Neurotoxin auf einer Mikrotiterplatte immobilisiert war. An das Neurotoxin bindende Antikörper wurden mittels eines zweiten, enzymmarkierten Antikörpers quantifiziert.

Das Ergebnis ist in Tabelle 1 dargestellt. Bereits 5 Wochen nach der ersten Applikation konnten 30 bei 5 Kaninchen Antikörper nachgewiesen werden. Nach 11 Wochen enthielten Seren von 17 Kaninchen, also 85% der eingesetzten Tiere, Antikörper gegen das Neurotoxin. Im biologischen Aktivitätstest wurde gezeigt, daß 12 der 17 Seren neutralisierende Antikörper enthielten (Tabelle 2).

Tab. 1 Bestimmung von Serumproben (1:100 verdünnt) aus Kaninchen, die mit BOTOX® behandelt wurden mit einem Enzym-Immunoassay. OD_{490nm} > 0,1 sind angegeben. Alle OD-Werte sind korrigiert mit den OD-Werten der Präimmunseren (OD ca. 0,150).

Kaninchen Nr.	3. Woche	5. Woche	7. Woche	9. Woche	11. Woche
1	-	-	-	0,11	0,36
2	-	-	-	2,36	2,23
3	-	-	0,57	1,43	1,44
4	-	-	0,68	1,68	0,93
5	-	0,97	3,52	3,49	3,44
6	-	-	1,34	2,32	2,70
7	-	-	2,13	3,09	3,00
8 *	-	0,53	1,47	2,75	2,75
9	-	-	0,43	2,44	2,85
10	-	-	2,99	3,15	2,73
11	-	0,10	2,42	2,45	1,93
12	-	-	-	1,13	1,95
13	-	-	-	-	1,89
14	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-
17	-	2,93	3,62	3,72	3,44
18	-	-	1,18	2,28	2,62
19	-	-	0,43	0,43	0,81
20	-	1,65	3,20	2,97	2,88

* Die Werte wurden nicht korrigiert, da kein Präimmunserum vorhanden war
 "- " bedeutet Optische Dichte (OD₄₉₀) < 0,1

Tab. 2 Neutralisation durch Seren von Kaninchen, die mit BOTOX® (Woche 11 nach der ersten Immunisierung) im Maus-Hemidiaphragma-Assay (Nachweisgrenze: 0,35 mU/ml Antikörper)

Kaninchen	Neutralisation mU/ml
1	2,0
2	n. d.
3	n. d.
4	> 10
5	> 100
6	n. d.
7	> 10
8	> 10
9	n. d.
10	n. d.
11	n. d.
12	> 10
13	n. d.
14	n. d.
15	< 0,35
16	0,4
17	> 10
18	> 10
19	2,0
20	> 10

n. d. = nicht bestimmt

Beispiel 5: Antigenitätsstest mit Marktprodukt und reinem Neurotoxin

Nachdem gezeigt wurde, daß der Komplex aus Neurotoxin und Hämagglutininen und dem nicht-toxischen, nicht-hämagglutinierenden Protein die Bildung neutralisierender Antikörper auslöst, wurde die immunogene Wirkung des reinen Neurotoxins (Typ A) geprüft. Dazu wurden 8 Kaninchen mit dem Toxinkomplex und 12 Kaninchen mit dem reinen Toxin behandelt. Nach dem oben beschriebenen Verfahren (siehe Beispiel 1) wurden 25 U des jeweiligen Präparates intracutan appliziert. Die Menge an Neurotoxin, gemessen als Gewicht, war in beiden Präparaten

gleich (200 pg/Dosis), wie in einem ELISA nachgewiesen wurde. BOTOX® enthielt zusätzlich noch Komplexproteine (ca. 800 pg/Dosis).

Vier der acht mit BOTOX® behandelten Tiere zeigten im ELISA einen Antikörpertiter, während bei den 12 mit reinem Neurotoxin behandelten Tieren keine Antikörper gegen das reine Neurotoxin nachzuweisen waren. Das Ergebnis wurde im biologischen Aktivitätstest bestätigt. Alle vier Kaninchenseren enthielten neutralisierende Antikörpertiter, die eine Toxinwirkung verhinderten (Tabelle 3).

Tab. 3 Neutralisation durch Seren (1:3 verdünnt) von Kaninchen, die mit BOTOX® (Woche 11 nach der ersten Immunisierung) im Maus-Hemidiaphragma-Assay (Nachweisgrenze: 1 mU/ml Antikörper)

Kaninchen	Neutralisation mU/ml
1	12 mU
2	> 30 mU
3	4.5 mU
8	> 30 mU

Beispiel 6: (Vergleichsbeispiel)

In diesem Experiment wurde die Antikörperbildung durch BOTOX® mit der durch DYSPORT® verglichen. Hierzu wurden jeweils zehn Kaninchen entweder mit BOTOX® (Gruppe 1), mit DYSPORT® (Gruppe 2) oder mit dem reinen Neurotoxin (Gruppe 3) nach beschriebenem Schema behandelt.

Während in Gruppe 1 und 2 mehr als 50% der Tiere einen neutralisierenden Antikörpertiter bildeten, waren die Seren aus den Tieren der Gruppe 3 frei von Antikörpern.

Beispiel 7: Klinischer Test

Ein Patient (Alter 45 Jahre), der über einen Zeitraum von 5 Jahren wegen eines *Torticollis spasmodicus* mit BOTOX® behandelt wurde, hatte eine Antikörpertiter von 3 mU/ml Serum

entwickelt. Weder BOTOX® noch DYSPORT® waren bei diesem Patienten therapeutisch wirksam. Ein Therapieversuch mit dem reinen Botulinum-Neurotoxin in einer Dosis von 145 U, welche äquivalent der zuletzt injizierten Dosis von BOTOX® war, führte innerhalb von 72 Stunden zur Lockerung des Muskels, zur Normalisierung der Kopfhaltung und zum Verschwinden des Muskelschmerzes. Unerwünschte Wirkungen traten nicht auf.

Beispiel 8: Klinischer Test

Ein Patient (Alter 52 Jahre) wurde 3 Jahre wegen Cerebralparese mit BOTOX® behandelt. Er hatte einen Antikörpertiter von 1 mU/ml Serum entwickelt, die Therapie mußte deshalb abgebrochen werden. Die Injektion von 200 U reinen Neurotoxins ermöglichte eine erfolgreiche Therapie.

Literatur

- DasGupta, B.R. & Sathyamoorthy, V. (1984), Purification and Amino Acid Composition of Type A Botulinum Neurotoxin; *Toxicon* 22(3), p. 415 - 424
- De Jongh, K. S., Schwartzkoff, C. L. & Howden, M. E. H. (1989), *Clostridium botulinum* Type D Neurotoxin Purification and Detection; *Toxicon* 27 (2), p. 221 - 228
- Schmidt, J. J. & Siegel, L. S. (1986), Purification of Type E Botulinum Neurotoxin by High-Performance Ion Exchange Chromatography; *Analyt. Biochemistry* 156, p. 213 - 219
- Nukina, M., Mochida, Y., Sakaguchi, S. & Sakaguchi, G. (1988), Purification of *Clostridium botulinum* Type G Progenitor Toxin; *Zbl. Bakt. Hyg. A* 268, p. 220 - 227
- Terajima, J., Syuto, B., Ochanda, J. O. & Kubo, S. (1985), Purification and Characterization of Neurotoxin Produced by *Clostridium botulinum* Type C 6813; *Infection and Immunity* 48 (2), p. 312 - 317
- Wadsworth, J. D. F., Desai, M., Tranter, H. S. et al. (1990), Botulinum type F neurotoxin: Large-scale Purification and Characterization of its Binding to Rat Cerebrocortical Synaptosomes; *Biochem. J.* 268, p. 123 - 128

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder ein Gemisch von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine im Patienten zu keiner oder, im Vergleich zu den Komplexen, nur zu einer verminderten Induktion neutralisierender Antikörper führt.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine ein natürliches Neurotoxin bzw. ein Gemisch natürlicher Neurotoxine ist oder enthält.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine ein rekombinantes Neurotoxin bzw. ein Gemisch rekombinanter Neurotoxine ist oder enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin das Neurotoxin von *Clostridium botulinum* Typ A oder B bzw. das Gemisch der Neurotoxine ein Gemisch der Neurotoxine von *Clostridium botulinum* Typ A und B ist oder enthält.
6. Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder eines Gemisches von zwei oder mehr dieser Neurotoxine zur

Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems bzw. Dystonien.

7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den
5 Erkrankungen des Nervensystem bzw. den Dystonien um Torticollis spasmodicus und Blepharospasmus, Spastizitäten wie Spitzfuß, hämifasciale Spasmen, Migräne, Lumbalgie, Cervicalsyndrom oder Hypersalivation handelt.
8. Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C,
10 D, E, F oder G oder eines Gemisches von zwei oder mehr dieser Neurotoxine für die kosmetische Behandlung.
9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die kosmetische
15 Behandlung zur Behandlung von Hyperhidrose und Faltenbildung, insbesondere im Gesichtsbereich, erfolgt.
10. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die mit
dem Neurotoxin von *Clostridium botulinum* bzw. dem Gemisch der Neurotoxine zu
behandelnde Person ein Mensch oder Tier ist, der/das bereits neutralisierende Antikörper
20 gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex, insbesondere gegen den Komplex von *Clostridium botulinum* Typ A oder B, oder gegen mehrere Komplexe, insbesondere gegen die Komplexe von *Clostridium botulinum* Typ A und B, aufweist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74703 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/16**,
7/00, A61P 25/00 // C07K 14/33

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/DE00/01777**

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Mai 2000 (26.05.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 25 739.6 7. Juni 1999 (07.06.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BIOTECON GESELLSCHAFT FÜR BIOTECH-
NOLOGISCHE ENTWICKLUNG UND CONSULT-
ING MBH [DE/DE]**; Hermannswerder Haus 17, D-14473
Potsdam (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BIGALKE, Hans**
[DE/DE]; Böttcherstrasse 4, D-30419 Hannover (DE).
FREVERT, Jürgen [DE/DE]; Hermannswerder Haus 17,
D-14473 Potsdam (DE).

(74) Anwälte: **BETTENHAUSEN, Berthold** usw.; Dehmel &
Bettenhausen, Müllerstrasse 1, D-80469 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Mit geänderten Ansprüchen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 26. April 2001

Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche:
7. Juni 2001

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT COMPRISING A BOTULINUM NEUROTOXIN

(54) Bezeichnung: THERAPEUTIKUM MIT EINEM BOTULINUM-NEUROTOXIN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical preparation containing one of the botulinum neurotoxins of *Clostridium botulinum* of types A, B, C, D, E, F or G or a mixture of two or more of these neurotoxins. The inventive preparation is characterized in that the neurotoxin or the mixture of neurotoxins does not contain the complexing proteins which, together with the neurotoxins, naturally form the botulinum neurotoxin complexes.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder ein Gemisch von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.

WO 00/74703 A3



GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 23. Februar 2001 (23.02.01) eingegangen;
ursprüngliche Ansprüche 6 und 8 geänderte; alle weiteren Ansprüche unverändert (2 Seiten)]

- 5
1. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eines der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder ein Gemisch von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin bzw. das
10 Gemisch der Neurotoxine frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.
 2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das
15 Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine im Patienten zu keiner oder, im Vergleich zu den Komplexen, nur zu einer verminderten Induktion neutralisierender Antikörper führt.
 3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das
20 Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine ein natürliches Neurotoxin bzw. ein Gemisch natürlicher Neurotoxine ist oder enthält.
 4. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das
25 Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine ein rekombinantes Neurotoxin bzw. ein Gemisch rekombinanter Neurotoxine ist oder enthält.
 5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Neurotoxin das Neurotoxin von *Clostridium botulinum* Typ A oder B bzw. das Gemisch der Neurotoxine ein Gemisch der Neurotoxine von *Clostridium*
30 *botulinum* Typ A und B ist oder enthält.
 6. Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder eines Gemisches von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, wobei das
35 Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei ist von den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-

Neurotoxin-Komplexe bilden, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erkrankungen des Nervensystems bzw. Dystonien.

- 5 7. Verwendung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen des Nervensystem bzw. den Dystonien um Torticollis spasmodicus und Blepharospasmus, Spastizitäten wie Spitzfuß, hämifasciale Spasmen, Migräne, Lumbalgie, Cervicalsyndrom oder Hypersalivation handelt.
- 10 8. Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von *Clostridium botulinum* der Typen A, B, C, D, E, F oder G oder eines Gemisches von zwei oder mehr dieser Neurotoxine, wobei das Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei ist von, den komplexierenden Proteinen, die natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden, für die Herstellung eines Mittels für die kosmetische Behandlung.
- 15 9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die kosmetische Behandlung zur Behandlung von Hyperhidrose und Faltenbildung, insbesondere im Gesichtsbereich, erfolgt.
- 20 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die mit dem Neurotoxin von *Clostridium botulinum* bzw. dem Gemisch der Neurotoxine zu behandelnde Person ein Mensch oder Tier ist, der/das bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex, insbesondere gegen den Komplex von *Clostridium botulinum* Typ A oder B, oder gegen mehrere Komplexe, insbesondere
25 gegen die Komplexe von *Clostridium botulinum* Typ A und B, aufweist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 14 SEP 2001

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BIO-003 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01777	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/16		
Anmelder [BIOTECON et al.] MERZ + CO. GMBH & CO.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung



Datum der Einreichung des Antrags 29/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Peris Antoli, B Tel. Nr. +49 89 2399 8476 

FIG. 2
PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 eingegangen am 20/08/2001 mit Schreiben vom 20/08/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01777

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

1. Das Merkmal "*Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper gegen solchen Botulinum-Neurotoxine gebildet haben*" am Ende des Anspruchs 1 eingereicht mit dem Schreiben vom 20.08.01, bringt Sachverhalt ein, der im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht. Die Begründung dafür ist folgende:
 - 1.1 Anspruch 10 der ursprünglichen Anmeldung, auf den der neu eingerechter Anspruch 1 basieren soll, ist gerichtet auf die Verwendung reiner Botulinum-Neurotoxine zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Menschen oder Tiere, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex aufweisen.
Die Behandlung von Patienten (Mensch oder Tier), die bereits neutralisierende Antikörper gegen reine Botulinum-Neurotoxine gebildet haben, findet keine explizite Basis in der ursprünglichen Anmeldung noch geht sie unmittelbar und eindeutig hervor.
2. Gemäß Regel 70.2(c) PCT wird die mit dem neuen Anspruch 1 vorgebrachte Änderung (siehe Punkt 1 oben) nicht berücksichtigt.
 - 2.1 Für die Erstellung dieses Berichtes ist der neu eingereichte Anspruch 1 wie folgt gelesen worden:
" Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von ... Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex gebildet haben."

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

3. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1: US-A-5 512 547

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D2: Goeschel H. et al.: EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 147, Nr. 1, 1997,
Seiten 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886

4. Die Ansprüche 1-6 erfüllen die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT, weil ihr Gegenstand nicht neu und erfinderisch ist (siehe unten).

4.1 Neuheit:

Keines der im Recherchenbericht zitierten Dokumente offenbart die Verwendung reiner Botulinum-Neurotoxine zur Behandlung von Menschen oder Tiere, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex gebildet haben.

4.2 Erfinderische Tätigkeit:

Wie in der Anmeldung angegeben (siehe S. 1, Z. 19-28 und Z. 2, Z. 11-26), ist bereits bekannt, daß Botulinum-Neurotoxine der Typen A bis G zur medizinische bzw. kosmetische Zwecke verwendet werden können. Es ist auch bekannt, daß nach wiederholter Anwendung von kommerziellen Präparaten aus Botulinumtoxin-Komplexen es bei vielen Patienten zur Bildung von spezifischen neutralisierenden Antikörper gegen die Neurotoxine kommt. Dies hat zur Folge, das Antikörper-positive Patienten auf den Komplex nicht mehr ansprechen, so daß diese Patienten über lange Zeiträume nicht mit Botulinum-Neurotoxin behandelt werden können.

Aufgabe der vorliegenden Anmeldung war es Alternativen, zu den vorgenannten Präparaten zur Verfügung zu stellen, welche eine Weiterbehandlung mit Botulinum-Neurotoxine bei solchen Patienten ermöglichen, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin gebildet haben.

Wie in den Ansprüchen vorgeschlagen und durch die experimentellen Beispiele der Anmeldung gestützt, wird diese Aufgabe mit Botulinum-Neurotoxine der Typen A bis G gelöst, die frei von den komplexierenden Proteinen sind, welche natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.

D1 und D2 werden als nächstliegender Stand der Technik angesehen. D1 (siehe

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Anspruch 1) offenbart eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend reines Botulinum-Neurotoxin des Typs A und lehrt (siehe Spalte 2, Z. 14-29 und Spalte 5. Z. 57 bis Spalte 7, Z. 39), daß die Antigenizität von Botulinum-Neurotoxin des Typs A mit dem Reinheitsgrad des Toxin abnimmt. In D2 (siehe S. 102, 2. Absatz) wird ferner gelehrt, daß Botulinum-Neurotoxin Präparate der zweiten Generation frei von komplexierenden Proteinen sein sollten, da diese komplexierende Proteine als Adjuvans wirken, die die Produktion von anti-Neurotoxin Antikörper stimulieren. In D2 (siehe S 102, Z. 10-12) wird jedoch angemerkt, daß Patienten mit bereits existierenden Immunität (gegen Botulinum-Neurotoxin) möglicherweise für den Rest des Lebens keine weitere Therapie (mit Botulinum-Neurotoxin) untersetzt werden könnten.

- 4.5 Aus der Lehre von D1 und/oder D2 war es für den Fachmann nicht naheliegend **reine** Botulinum-Neurotoxine der Typen A bis G zu verwenden um die gestellte Aufgabe zu lösen.
5. Die Ansprüche 1-6 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

6. DE-A-198 56 897 (Anmeldedatum: 12.12.98; Veröffentlichungsdatum: 15.06.00).

107

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 12 -

76024

Patentansprüche

1. Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von
5 *Clostridium botulinum* der Typen A, B, B, D, E, F,
oder G oder ein Gemisches von zwei oder mehr dieser
Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, daß das
Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei
10 ist von den komplexierenden Proteinen, die auf
natürlicher Weise Komplexe mit den Botulinum-
Neurotoxinen bilden, zur Herstellung eines
Pharmazeutikums zur kosmetischen Behandlung oder
zur Behandlung von Dystonien oder von Erkrankungen
des Nervensystems in tierlichen oder menschlichen
15 Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper
gegen solchen Botulinum-Neurotoxine gebildet haben.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß die zu behandelnde Person bereits
20 neutralisierende Antikörper gegen einen Komplex von
Clostridium botulinum Typ A oder B, oder einen
Komplex von *Clostridium botulinum* Typ A und B.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch
25 gekennzeichnet, daß die kosmetische Behandlung zur
Behandlung von Hyperhidrose erfolgt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß die kosmetische
30 Behandlung zur Behandlung von Faltenbildung
erfolgt.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
daß die kosmetische Behandlung zur Behandlung von
35 Faltenbildung im Gesichtsbereich erfolgt.
6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch

13 PAGE BLANK (USPTO)

- 13 -

gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen
des Nervensystems bzw. den Dystonien um Torticollis
spasmodicus, Blepharospasmus, Spastizitäten wie
Spitzfuß, hämifasciale Spasmen, Migräne, Lumbalgie,
Cervicalsyndrom oder Hypersalivation handelt.

5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

BETTENHAUSEN, B.
DEHMEL & BETTENHAUSEN
Müllerstrasse 1
80469 Munich
GERMANY

[stamp]

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)

12.09.2001

Applicant's or agent's file reference
BIO-003 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/DE00/01777

International filing date (day/month/year)
26/05/2000

Priority date (day/month/year)
07/06/1999

Applicant

BIOTECON et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. + 49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49 89 2399 - 4465

Authorized officer:

Hundt, D
Tel. +49 89 2399-8042



THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference BIO-003 PCT	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/DE00/01777	International filing date (day/month/year) 26/05/2000	Priority date (day/month/year) 07/06/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K38/16		
Applicant BIOTECON et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets including this title page.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).
- These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☒ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application



Date of submission of the demand 29/12/2000	Date of completion of this report 12.09.2001
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer: Peris Antoli, B Tel. No. +49 89 2399 8476 

FIG. 3
PAGE BLANK (USPTO)

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements *(the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).):*

Description, pages:

1-11 as originally filed

Claims, No.:

1-6 received on 20/08/2001 with the letter of 20/08/2001

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language insert language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
☐ the claims, Nos.
☐ the drawings, sheets/fig

5. ☒ This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).
see separate sheet

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-6
	No:	Claims	
Inventive Step (IS)	Yes:	Claims	1-6
	No:	Claims	
Industrial Applicability (IA)	Yes:	Claims	1-6
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and/or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

THIS PAGE BLANK (USPTO)

With regard to item I

Basis of the report

1. The feature "*Patients who have already formed neutralizing antibodies against these botulinum neurotoxins*" at the end of the claim 1 which was filed together with the letter dated 20.08.01 introduces a fact which, in conflict with Article 34(2) b) PCT, goes beyond the disclosure content of the international application at the time it was registered. The reason for this is as follows:
 - 1.1 Claim 10 of the original application, on which claim the newly filed claim 1 is to be based, is directed towards the use of pure botulinum neurotoxins for producing a drug for treating humans or animals who/which already possess neutralizing antibodies against a botulinum neurotoxin complex. There is no explicit basis in the original application for treating patients (human or animal) who/which have already formed neutralizing antibodies against pure botulinum neurotoxins, nor does this treatment follow directly and unambiguously from the application.
2. According to Rule 70.2(c) PCT, the amendment introduced together with the new claim 1 (see item 1 above) is disregarded.
 - 2.1 For the purpose of preparing this report, the newly filed claim 1 has been read as follows:

"Use of the botulinum neurotoxins of ... patients who have already formed neutralizing antibodies against a botulinum neurotoxin complex."

With regard to item V

Substantiated statement in accordance with Article 35(2) with regard to the novelty, the inventive step and the industrial applicability; documents and testimony in support of this statement

3. Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5 512 547

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D2: Goeschel H. et al.: EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Vol. 147, No. 1, 1997, pages 96-102, XP002 158434 ISSN: 0014-4886

4. Claims 1-6 satisfy the requirements of Art. 33(2) and 33(3) PCT because their subject-matter is not novel and inventive (see below).

4.1 Novelty:

None of the documents cited in the search report discloses the use of pure botulinum neurotoxins for treating humans or animals who/which have already formed neutralizing antibodies against a botulinum neurotoxin complex.

4.2 Inventive step:

As stated in the application (see p. 1, I. 19-28 and I. 2, I. 11-26), it is already known that botulinum neurotoxins of the types A to G can be used for medical or cosmetic purposes. It is also known that, following the repeated use of commercial preparations of botulinum toxin complexes, many patients form specific neutralizing antibodies against the neurotoxins. This results in antibody-positive patients no longer responding to the complex, which means that, for long periods of time, these patients can no longer be treated with botulinum neurotoxin.

The object of the present application was to make available alternatives to the above-mentioned preparations, which alternatives make it possible to continue to treat, with botulinum neurotoxins, those patients who have already formed neutralizing antibodies against a botulinum neurotoxin.

As proposed in the claims and supported by the experimental examples in the application, this object is achieved using botulinum neurotoxins of types A to G which are free from the complexing proteins which naturally form the botulinum neurotoxin complexes together with the neurotoxins.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

D1 and D2 are regarded as being the closest state of the art. D1 (see claim 1) discloses a pharmaceutical preparation comprising pure type A botulinum neurotoxin and teaches (column 2, l. 14-29 and column 5, l. 57 to column 7, l. 39) that the antigenicity of type A botulinum neurotoxin decreases with the purity of the toxin. D2 (see p. 102, 2nd paragraph) furthermore teaches that second generation botulinum neurotoxin preparations should be free of complexing proteins since these complexing proteins act as adjuvants which stimulate the production of anti-neurotoxin antibodies. However, D2 (see p. 102, l. 10-12) notes that patients with an already existing immunity (to botulinum neurotoxin) might possibly not be able to be subjected to any further therapy (with botulinum neurotoxin) for the remainder of their lives.

- 4.5 From the teaching of D1 and/or D2, it was not obvious to the skilled person to use **pure** botulinum neurotoxins of types A to G for achieving the object which was set.
5. Claims 1-6 satisfy the criterion mentioned in Art. 33(4) PCT because their subject-matter is industrially applicable.

With regard to item VI

Particular cited documents

6. DE-A-198 56 897 (application date: 12.12.98; publication date: 15.06.00).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

76024

Patent Claims

1. The use of *Clostridium botulinum* botulinum neurotoxins of types A, B, B, D, E, F or G, or of a mixture of two or more of these neurotoxins, wherein the neurotoxin, or the mixture of neurotoxins, is free of the complexing proteins which naturally form complexes with the botulinum neurotoxins, for producing a pharmaceutical for cosmetic treatment or for treating dystonias or diseases of the nervous system in animal or human patients which/who have already formed neutralizing antibodies against these botulinum neurotoxins.
2. The use as claimed in claim 1, wherein the patient to be treated already has neutralizing antibodies against a complex of *Clostridium botulinum* type A or B, or a complex of *Clostridium botulinum* type A and B.
3. The use as claimed in claim 1 or 2, wherein the cosmetic treatment is effected for treating hyperhidrosis.
4. The use as claimed in one of claims 1 to 3, wherein the cosmetic treatment is effected for treating wrinkling.
5. The use as claimed in claim 4, wherein the cosmetic treatment is effected for treating wrinkling in the region of the face.
6. The use as claimed in claim 1 or 2, wherein the diseases of the nervous system or the dystonias are spasmodic torticollis, blepharospasm, spasticities such as talipes equinus, hemifacial spasms, migraine, lumbago, cervical syndrome or hypersalivation.

AMENDED SHEET

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Applicant : Hans Bigalke & Jürgen Frevert
Title : THERAPEUTIC COMPOSITION COMPRISING A BOTULINUM NEUROTOXIN

CERTIFICATE OF MAILING BY EXPRESS MAIL (37 CFR 1.10)

Express Mail No.: EL789475579US Date of Deposit: December 6, 2001

I hereby certify that this National phase application English translation of International Application, English translation of International Preliminary Examination Report with annexes, Copy of International Search Report, Preliminary Amendment, Certificate of Mailing by Express Mail, and check for \$890 is being deposited with the United States Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee Service" under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Commissioner of Patents and Trademarks, Box PCT, P.O. Box 2327, Arlington, VA 22202.

THE FIRM OF HUESCHE AND SAGE

By: *Diane L. Newton*
Diane L. Newton

PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.

PCT/DE 00/01777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/16 A61K7/00 A61P25/00 //C07K14/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30 April 1996 (1996-04-30)	1-3,5-7, 10
Y	the whole document especially column 7 lines 29-39	1,3-7,10
Y	WO 96 39167 A (PEARCE L BRUCE) 12 December 1996 (1996-12-12) page 7, line 8 - line 19 page 8, line 12 - line 17 page 11, line 17 - page 12, line 6 page 13, line 1 - line 7 claims 1-5,13-24; examples 2-4	1,3-7,10
Y	WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22 December 1994 (1994-12-22) the whole document	1,3,5-7, 10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2001 (13.02.01)

Date of mailing of the international search report

16 February 2001 (16.02.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stein, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 00/01777

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOESCHEL HILKE ET AL: "Botulinum A toxin therapy: Neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, vol. 147, no. 1, 1997, pages 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886 the whole document especially page 102 column 1 lines 13-27	1-3,5-10
A	EDITORIAL: "botulinum toxin" THE LANCET, vol. 340, no. 19/26, December 1992 (1992-12), pages 1508-1509, XP002158435 the whole document	1-10
A	KEEN M ET AL: "Botulinum Toxin A for Hyperkinetic Facial Lines: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study" PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, vol. 94, no. 1, July 1994 (1994-07), pages 94-99, XP000978742 the whole document	8,9
A	NAUMANN M ET AL: "Depletion of neutralising antibodies resensitizes a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin." JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, vol. 65, no. 6, December 1998 (1998-12), pages 924-927, XP000979025 ISSN: 0022-3050 the whole document	10
P,A	US 5 939 070 A (GOODNOUGH MICHAEL C ET AL) 17 August 1999 (1999-08-17) see the whole document, in particular column 11 lines 8-29	1-10
E	DE 198 56 897 A (BIOTECON GES FUER BIOTECHNOLOG) 15 June 2000 (2000-06-15) the whole document	1-7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DE 00/01777

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although the claims 8-10 relate to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01777

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5512547	A	30-04-1996	AU 2777795 A WO 9611699 A US 5756468 A	06-05-1996 25-04-1996 26-05-1998
WO 9639167	A	12-12-1996	AU 6034396 A EP 0773788 A US 6087327 A	24-12-1996 21-05-1997 11-07-2000
WO 9428923	A	22-12-1994	AU 683275 B AU 7101894 A EP 0702559 A JP 8511537 T	06-11-1997 03-01-1995 27-03-1996 03-12-1996
US 5939070	A	17-08-1999	NONE	
DE 19856897	A	15-06-2000	AU 3037400 A WO 0033863 A	26-06-2000 15-06-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/16 A61K7/00 A61P25/00 //C07K14/33

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EP0-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30. April 1996 (1996-04-30)	1-3,5-7, 10
Y	siehe die ganze dokument besonder spalte 7 zeilen 29-39	1,3-7,10
Y	--- WO 96 39167 A (PEARCE L BRUCE) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Seite 7, Zeile 8 - Zeile 19 Seite 8, Zeile 12 - Zeile 17 Seite 11, Zeile 17 -Seite 12, Zeile 6 Seite 13, Zeile 1 - Zeile 7 Ansprüche 1-5,13-24; Beispiele 2-4	1,3-7,10
Y	--- WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) das ganze Dokument	1,3,5-7, 10
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. 02 2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Stein, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GOESCHEL HILKE ET AL: "Botulinum A toxin therapy: Neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 147, Nr. 1, 1997, Seiten 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886 siehe die ganze dokument besonder seite 102 spalte 1 zeilen 13-27 ---	1-3,5-10
A	EDITORIAL: "botulinum toxin" THE LANCET, Bd. 340, Nr. 19/26, Dezember 1992 (1992-12), Seiten 1508-1509, XP002158435 das ganze Dokument ---	1-10
A	KEEN M ET AL: "Botulinum Toxin A for Hyperkinetic Facial Lines: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study" PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, Bd. 94, Nr. 1, Juli 1994 (1994-07), Seiten 94-99, XP000982177 das ganze Dokument ---	8,9
A	NAUMANN M ET AL: "Depletion of neutralising antibodies resensitizes a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin." JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, Bd. 65, Nr. 6, Dezember 1998 (1998-12), Seiten 924-927, XP000979025 ISSN: 0022-3050 das ganze Dokument ---	10
P,A	US 5 939 070 A (GOODNOUGH MICHAEL C ET AL) 17. August 1999 (1999-08-17) das ganze Dokument insbesondere Spalte 11 Zeilen 8-29 ---	1-10
E	DE 198 56 897 A (BIOTECON GES FUER BIOTECHNOLOG) 15. Juni 2000 (2000-06-15) das ganze Dokument -----	1-7

Page 3
PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01777

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum d r Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5512547 A	30-04-1996	AU 2777795 A	06-05-1996
		WO 9611699 A	25-04-1996
		US 5756468 A	26-05-1998
WO 9639167 A	12-12-1996	AU 6034396 A	24-12-1996
		EP 0773788 A	21-05-1997
		US 6087327 A	11-07-2000
WO 9428923 A	22-12-1994	AU 683275 B	06-11-1997
		AU 7101894 A	03-01-1995
		EP 0702559 A	27-03-1996
		JP 8511537 T	03-12-1996
US 5939070 A	17-08-1999	KEINE	
DE 19856897 A	15-06-2000	AU 3037400 A	26-06-2000
		WO 0033863 A	15-06-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/01777

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl sich die Ansprüche 8-10 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

43

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BIO-003 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE 00/ 01777	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/05/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 07/06/1999
Anmelder BIOTECON		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. --

- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

313 PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 00/01777

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl sich die Ansprüche 8-10 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/16 A61K7/00 A61P25/00 //C07K14/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K C07K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 512 547 A (JOHNSON ERIC A ET AL) 30. April 1996 (1996-04-30)	1-3,5-7, 10
Y	the whole document especially column 7 lines 29-39	1,3-7,10
Y	--- WO 96 39167 A (PEARCE L BRUCE) 12. Dezember 1996 (1996-12-12) Seite 7, Zeile 8 - Zeile 19 Seite 8, Zeile 12 - Zeile 17 Seite 11, Zeile 17 - Seite 12, Zeile 6 Seite 13, Zeile 1 - Zeile 7 Ansprüche 1-5,13-24; Beispiele 2-4	1,3-7,10
Y	--- WO 94 28923 A (ALLERGAN INC) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) das ganze Dokument	1,3,5-7, 10
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

16. 02. 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stein, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GOESCHEL HILKE ET AL: "Botulinum A toxin therapy: Neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 147, Nr. 1, 1997, Seiten 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886 the whole document especially page 102 column 1 lines 13-27 ---	1-3,5-10
A	EDITORIAL: "botulinum toxin" THE LANCET, Bd. 340, Nr. 19/26, Dezember 1992 (1992-12), Seiten 1508-1509, XP002158435 das ganze Dokument ---	1-10
A	KEEN M ET AL: "Botulinum Toxin A for Hyperkinetic Facial Lines: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study" PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, Bd. 94, Nr. 1, Juli 1994 (1994-07), Seiten 94-99, XP000982177 das ganze Dokument ---	8,9
A	NAUMANN M ET AL: "Depletion of neutralising antibodies resensitizes a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin." JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, Bd. 65, Nr. 6, Dezember 1998 (1998-12), Seiten 924-927, XP000979025 ISSN: 0022-3050 das ganze Dokument ---	10
P,A	US 5 939 070 A (GOODNOUGH MICHAEL C ET AL) 17. August 1999 (1999-08-17) das ganze Dokument insbesondere Spalte 11 Zeilen 8-29 ---	1-10
E	DE 198 56 897 A (BIOTECON GES FUER BIOTECHNOLOG) 15. Juni 2000 (2000-06-15) das ganze Dokument -----	1-7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RESEARCHERBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/01777

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5512547 A	30-04-1996	AU 2777795 A	06-05-1996
		WO 9611699 A	25-04-1996
		US 5756468 A	26-05-1998

WO 9639167 A	12-12-1996	AU 6034396 A	24-12-1996
		EP 0773788 A	21-05-1997
		US 6087327 A	11-07-2000

WO 9428923 A	22-12-1994	AU 683275 B	06-11-1997
		AU 7101894 A	03-01-1995
		EP 0702559 A	27-03-1996
		JP 8511537 T	03-12-1996

US 5939070 A	17-08-1999	KEINE	

DE 19856897 A	15-06-2000	AU 3037400 A	26-06-2000
		WO 0033863 A	15-06-2000

THIS PAGE BLANK (USP 14)

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10018373

Applicant's or agent's file reference BIO-003 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/DE00/01777	International filing date (day/month/year) 26 May 2000 (26.05.00)	Priority date (day/month/year) 07 June 1999 (07.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/16		
Applicant MERZ + CO. GMBH & CO.		

RECEIVED

JUN 23 2003

TECH CENTER 1600/2900

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☒ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 December 2000 (29.12.00)	Date of completion of this report 12 September 2001 (12.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE00/01777

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-11 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____ 1-6 _____, filed with the letter of _____ 20 August 2001 (20.08.2001)
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

Inte. .ional application No.

PCT/DE 00/01777

RECEIVED

JUN 23 2003

TECH CENTER 1800/2900

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

...

5. ...

1. The feature "Patients who have already formed neutralising antibodies against such *Botulinum neurotoxins*", at the end of Claim 1 submitted with the letter of 20 August 2001, introduces substantive matter which, contrary to PCT Article 34(2)(b), goes beyond the disclosure in the international application as filed. The reasons therefor are as follows:

- 1.1 Claim 10 of the original application, on which the newly submitted Claim 1 is intended to be based, is directed to the use of pure *Botulinum neurotoxins* for producing a drug for treating humans or animals already having neutralising antibodies against a *Botulinum neurotoxin complex*.

Treating patients (human or animal) who have already formed neutralising antibodies against pure *Botulinum neurotoxins* has no explicit basis in the original application nor does it emerge clearly and unambiguously therefrom.

2. Pursuant to PCT Rule 70.2(c), the amendment submitted with the new Claim 1 (see point 1 above) has been disregarded.

- 2.1 For the establishment of this report the newly submitted Claim 1 has been interpreted as follows:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT.

Inte. lational application No.

PCT/DE 00/01777

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

"Use of the *Botulinum* neurotoxins of...patients who have already formed neutralising antibodies against a *Botulinum* neurotoxin complex".

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE 00/01777

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

3. Reference is made to the following documents:

D1: US-A-5 512 547

D2: Goeschel H. et al.: EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Vol.
147, No. 1, 1997, pages 96 - 102, XP002158434
ISSN: 0014-4866

4. Claims 1 to 6 meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3) since their subject matter is novel and inventive (see below).

4.1 Novelty:

None of the search report citations discloses the use of pure *Botulinum* neurotoxins for treating humans or animals who have already formed neutralising antibodies against a *Botulinum* neurotoxin complex.

4.2 Inventive step:

As the application indicates (see page 1, lines 19 to 28, and page 2, lines 11 to 26), it is an already known fact that *Botulinum* neurotoxins of types A to G can be used for medical and cosmetic purposes. It is also known that, after repeated use of commercial

preparations consisting of *Botulinum* toxin complexes, many patients build up specific neutralising antibodies to the neurotoxins. As a result, antibody-positive patients no longer respond to the complex and thus they cannot be treated with *Botulinum* neurotoxins for long periods.

The object of the present application was to produce alternatives to the above-mentioned preparations which permit further treatment with *Botulinum* neurotoxins in patients who have already formed neutralising antibodies to a *Botulinum* neurotoxin.

As is proposed in the claims and supported by the test examples in the application, this object is achieved with types A to G *Botulinum* neurotoxins which are free from the complexing proteins which naturally form the *Botulinum* neurotoxin complexes with the neurotoxins.

D1 and D2 are considered the closest prior art. D1 (see Claim 1) discloses a pharmaceutical preparation containing pure type A *Botulinum* neurotoxin and teaches (see column 2, lines 14 to 29, and column 5, line 57, to column 7, line 39) that the antigenicity of type A *Botulinum* neurotoxin decreases with the degree of purity of the toxin. D2 (see page 102, paragraph 2) further teaches that second generation *Botulinum* neurotoxin preparations should be free from complexing proteins since the latter act as adjuvants that stimulate the production of anti-neurotoxin antibodies. However, it is noted in D2 (see page 102, lines 10 to 12) that patients already having immunity (to *Botulinum* neurotoxin) may possibly not be subjected to further therapy (with

Botulinum neurotoxins) for the rest of their lives.

- 4.5 From the teaching of D1 and/or D2 would it would not be obvious to a person skilled in the art to use **pure** type A to G *Botulinum* neurotoxins in order to achieve the stated object.
5. Claims 1 to 6 meet the requirement of PCT Article 33(4) since their subject matter has industrial applicability.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT.

International application No.

PCT/DE 00/01777

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI

6. DE-A-198 56 897 (filing date: 12 December 1998;
publication date: 15 June 2000).

12/018.373

Uhr 16. T.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 14 SEP 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts BIO-003 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01777	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/05/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 07/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/16		
Anmelder [BIOTECON et al.] MERZ + CO. GMBH & CO.		

RECEIVED

JUN 23 2003

TECH CENTER 1600/2900



1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 29/12/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 12.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Peris Antoli, B Tel. Nr. +49 89 2399 8476 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01777

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-6 eingegangen am 20/08/2001 mit Schreiben vom 20/08/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
 - ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
 - ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
 - ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE00/01777

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).
siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-6
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

1. Das Merkmal "*Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper gegen solchen Botulinum-Neurotoxine gebildet haben*" am Ende des Anspruchs 1 eingereicht mit dem Schreiben vom 20.08.01, bringt Sachverhalt ein, der im Widerspruch zu Artikel 34 (2) b) PCT über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht. Die Begründung dafür ist folgende:
 - 1.1 Anspruch 10 der ursprünglichen Anmeldung, auf den der neu eingerechter Anspruch 1 basieren soll, ist gerichtet auf die Verwendung reiner Botulinum-Neurotoxine zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Menschen oder Tiere, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex aufweisen.
Die Behandlung von Patienten (Mensch oder Tier), die bereits neutralisierende Antikörper gegen reine Botulinum-Neurotoxine gebildet haben, findet keine explizite Basis in der ursprünglichen Anmeldung noch geht sie unmittelbar und eindeutig hervor.
2. Gemäß Regel 70.2(c) PCT wird die mit dem neuen Anspruch 1 vorgebrachte Änderung (siehe Punkt 1 oben) nicht berücksichtigt.
 - 2.1 Für die Erstellung dieses Berichtes ist der neu eingereichte Anspruch 1 wie folgt gelesen worden:
" Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von ... Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex gebildet haben."

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

3. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:
D1: US-A-5 512 547

D2: Goeschel H. et al.: EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 147, Nr. 1, 1997,
Seiten 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886

4. Die Ansprüche 1-6 erfüllen die Erfordernisse des Art. 33(2) und 33(3) PCT, weil ihr Gegenstand nicht neu und erfinderisch ist (siehe unten).

4.1 Neuheit:

Keines der im Recherchenbericht zitierten Dokumente offenbart die Verwendung reiner Botulinum-Neurotoxine zur Behandlung von Menschen oder Tiere, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin-Komplex gebildet haben.

4.2 Erfinderische Tätigkeit:

Wie in der Anmeldung angegeben (siehe S. 1, Z. 19-28 und Z. 2, Z. 11-26), ist bereits bekannt, daß Botulinum-Neurotoxine der Typen A bis G zur medizinische bzw. kosmetische Zwecke verwendet werden können. Es ist auch bekannt, daß nach wiederholter Anwendung von kommerziellen Präparaten aus Botulinumtoxin-Komplexen es bei vielen Patienten zur Bildung von spezifischen neutralisierenden Antikörper gegen die Neurotoxine kommt. Dies hat zur Folge, das Antikörper-positive Patienten auf den Komplex nicht mehr ansprechen, so daß diese Patienten über lange Zeiträume nicht mit Botulinum-Neurotoxin behandelt werden können.

Aufgabe der vorliegenden Anmeldung war es Alternativen, zu den vorgenannten Präparaten zur Verfügung zu stellen, welche eine Weiterbehandlung mit Botulinum-Neurotoxine bei solchen Patienten ermöglichen, die bereits neutralisierende Antikörper gegen einen Botulinum-Neurotoxin gebildet haben.

Wie in den Ansprüchen vorgeschlagen und durch die experimentellen Beispiele der Anmeldung gestützt, wird diese Aufgabe mit Botulinum-Neurotoxine der Typen A bis G gelöst, die frei von den komplexierenden Proteinen sind, welche natürlicherweise zusammen mit den Neurotoxinen die Botulinum-Neurotoxin-Komplexe bilden.

D1 und D2 werden als nächstliegender Stand der Technik angesehen. D1 (siehe

Anspruch 1) offenbart eine pharmazeutische Zubereitung enthaltend reines Botulinum-Neurotoxin des Typs A und lehrt (siehe Spalte 2, Z. 14-29 und Spalte 5. Z. 57 bis Spalte 7, Z. 39), daß die Antigenizität von Botulinum-Neurotoxin des Typs A mit dem Reinheitsgrad des Toxin abnimmt. In D2 (siehe S. 102, 2. Absatz) wird ferner gelehrt, daß Botulinum-Neurotoxin Präparate der zweiten Generation frei von komplexierenden Proteinen sein sollten, da diese komplexierende Proteine als Adjuvans wirken, die die Produktion von anti-Neurotoxin Antikörper stimulieren. In D2 (siehe S 102, Z. 10-12) wird jedoch angemerkt, daß Patienten mit bereits existierenden Immunität (gegen Botulinum-Neurotoxin) möglicherweise für den Rest des Lebens keine weitere Therapie (mit Botulinum-Neurotoxin) untersetzt werden könnten.

- 4.5 Aus der Lehre von D1 und/oder D2 war es für den Fachmann nicht naheliegend **reine** Botulinum-Neurotoxine der Typen A bis G zu verwenden um die gestellte Aufgabe zu lösen.
5. Die Ansprüche 1-6 erfüllen das in Art. 33(4) PCT genannte Kriterium, weil ihr Gegenstand gewerblich anwendbar ist.

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

6. DE-A-198 56 897 (Anmeldedatum: 12.12.98; Veröffentlichungsdatum: 15.06.00).

- 12 -

76024

Patentansprüche

1. Verwendung der Botulinum-Neurotoxine von
5 *Clostridium botulinum* der Typen A, B, B, D, E, F,
oder G oder ein Gemisches von zwei oder mehr dieser
Neurotoxine, dadurch gekennzeichnet, daß das
Neurotoxin bzw. das Gemisch der Neurotoxine frei
ist von den komplexierenden Proteinen, die auf
10 natürlicher Weise Komplexe mit den Botulinum-
Neurotoxinen bilden, zur Herstellung eines
Pharmazeutikums zur kosmetischen Behandlung oder
zur Behandlung von Dystonien oder von Erkrankungen
des Nervensystems in tierlichen oder menschlichen
15 Patienten, die bereits neutralisierende Antikörper
gegen solchen Botulinum-Neurotoxine gebildet haben.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß die zu behandelnde Person bereits
20 neutralisierende Antikörper gegen einen Komplex von
Clostridium botulinum Typ A oder B, oder einen
Komplex von *Clostridium botulinum* Typ A und B.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch
25 gekennzeichnet, daß die kosmetische Behandlung zur
Behandlung von Hyperhidrose erfolgt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß die kosmetische
30 Behandlung zur Behandlung von Faltenbildung
erfolgt.
5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet,
daß die kosmetische Behandlung zur Behandlung von
35 Faltenbildung im Gesichtsbereich erfolgt.
6. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch

- 13 -

gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen
des Nervensystems bzw. den Dystonien um Torticollis
spasmodicus, Blepharospasmus, Spastizitäten wie
Spitzfuß, hämifasciale Spasmen, Migräne, Lumbalgie,
Cervicalsyndrom oder Hypersalivation handelt.

5

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GOESCHEL HILKE ET AL: "Botulinum A toxin therapy: Neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences." EXPERIMENTAL NEUROLOGY, Bd. 147, Nr. 1, 1997, Seiten 96-102, XP002158434 ISSN: 0014-4886 the whole document especially page 102 column 1 lines 13-27 ---	1-3,5-10
A	EDITORIAL: "botulinum toxin" THE LANCET, Bd. 340, Nr. 19/26, Dezember 1992 (1992-12), Seiten 1508-1509, XP002158435 das ganze Dokument ---	1-10
A	KEEN M ET AL: "Botulinum Toxin A for Hyperkinetic Facial Lines: Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Study" PLASTIC AND RECONSTRUCTIVE SURGERY, Bd. 94, Nr. 1, Juli 1994 (1994-07), Seiten 94-99, XP000978742 das ganze Dokument ---	8,9
A	NAUMANN M ET AL: "Depletion of neutralising antibodies resensitizes a secondary non-responder to botulinum A neurotoxin." JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY, Bd. 65, Nr. 6, Dezember 1998 (1998-12), Seiten 924-927, XP000979025 ISSN: 0022-3050 das ganze Dokument ---	10
P,A	US 5 939 070 A (GOODNOUGH MICHAEL C ET AL) 17. August 1999 (1999-08-17) das ganze Dokument insbesondere Spalte 11 Zeilen 8-29 ---	1-10
E	DE 198 56 897 A (BIOTECON GES FUER BIOTECHNOLOG) 15. Juni 2000 (2000-06-15) das ganze Dokument -----	1-7

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 00/01777

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5512547	A	30-04-1996	AU 2777795 A WO 9611699 A US 5756468 A	06-05-1996 25-04-1996 26-05-1998
WO 9639167	A	12-12-1996	AU 6034396 A EP 0773788 A US 6087327 A	24-12-1996 21-05-1997 11-07-2000
WO 9428923	A	22-12-1994	AU 683275 B AU 7101894 A EP 0702559 A JP 8511537 T	06-11-1997 03-01-1995 27-03-1996 03-12-1996
US 5939070	A	17-08-1999	NONE	
DE 19856897	A	15-06-2000	AU 3037400 A WO 0033863 A	26-06-2000 15-06-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)